

## A szív normális, ritmusos működését biztosító sinus (sino-atrialis; Keith-Flack) csomó felfedezése

### Remembering the discovery of the sinus (sino-atrial/SA) node by Sir Arthur Keith and Martin Flack

**Prof. Dr. Fazekas Tamás, MD, CSc/PhD, DSc**

Szegedi Orvostudományi Egyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

[fazekas.tamas@med.u-szeged.hu](mailto:fazekas.tamas@med.u-szeged.hu)

**Fazekas Bence, BA**

Queen Margaret University, Musselburgh/Edinburgh, Scotland/Skócia

[fazekb@gmail.com](mailto:fazekb@gmail.com)

*Initially submitted March 16, 2020; accepted for publication Apr.28, 2020*

#### Abstract

The scientific cooperation of Arthur Keith (1866-1955) and Martin Flack (1882-1931) led to the milestone discovery of the sinus (sino-auricular; sino-atrial/SA) node (SAN) which presented the right anatomical answer to the long-standing mysterious question: „What makes the heart to beat?”

In 1903, Keith rented a little house in Bredgar, Kent in England. There he met a grocer's 20 years old son, Martin Flack, an Oxford graduate, who was greatly interested in biomedical research.

Together they removed, dissected and histologically examined the hearts of several animals such as moles, hedgehogs and rodents, caught around the cottage during a summer vacation in 1906. They observed distinctive auricular musculature consisting of fusiform cardiac cells with well-marked, elongated nuclei, plexiform in arrangement in close connection with the vagus and sympathetic nerves and having a special arterial supply. In fact, they found a 'compact' node ('Knoten') resembling to the one discovered and described by Ludwig Aschoff (1866-1942) and Sunao Tawara (1873-1952), named atrioventricular/AV node.

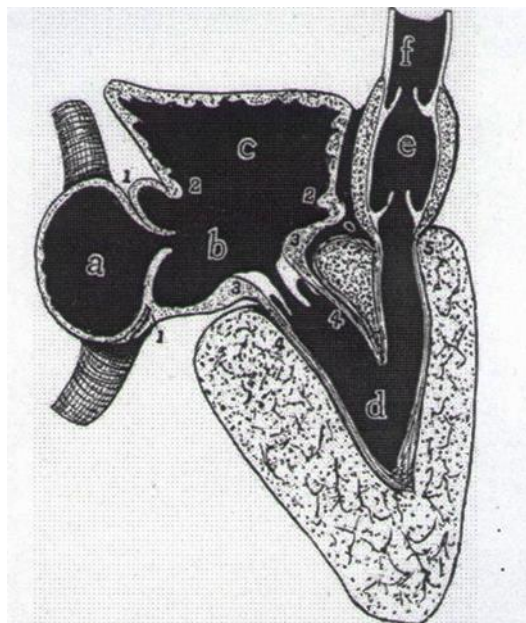
Keith and Flack found the sino-atrial (SA) nodal region at the roof of the right atrium in all vertebrate species which conclusively established this structure to be the primary initiator/pacemaker of the (electrical) excitation of the heart. Their discovery and landmark publication (Keith A, Flack M; The form and nature of the muscular connections between the primary division of the vertebrate heart. J Anat Physiol 1907; 41: 172-189) finalised the discovery and description of the heart's electroanatomical system.

**Kulcsszavak:** sinuscsoomó, felfedezés, Sir Arthur Keith, Martin Flack

**Keywords:** sinus node, discovery, Sir Arthur Keith, Martin Flack

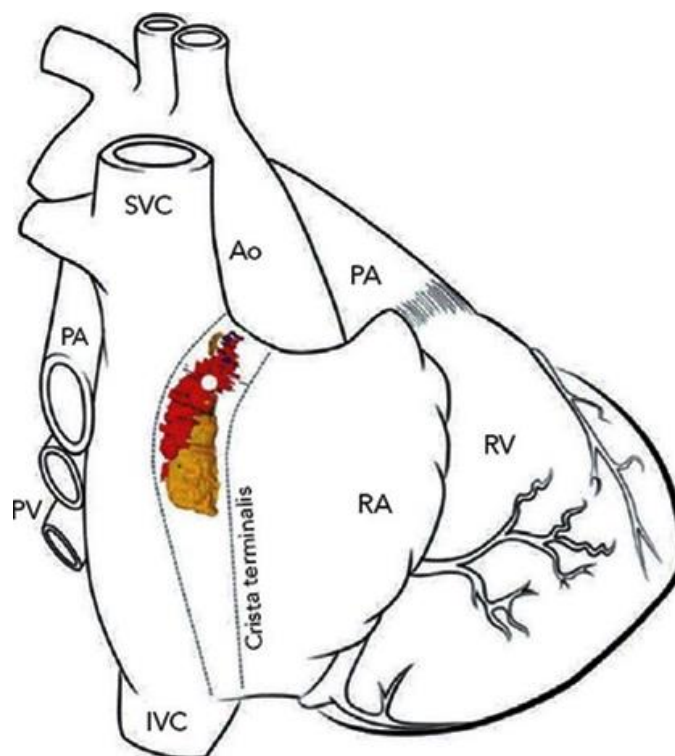
---

*„Ha túl sokat nézel a múltba, elveszíted egyik szemed világát.  
Ha egyáltalán nem nézel a múltba, megvakulsz.”  
(br. Dr. Korányi Sándor)*



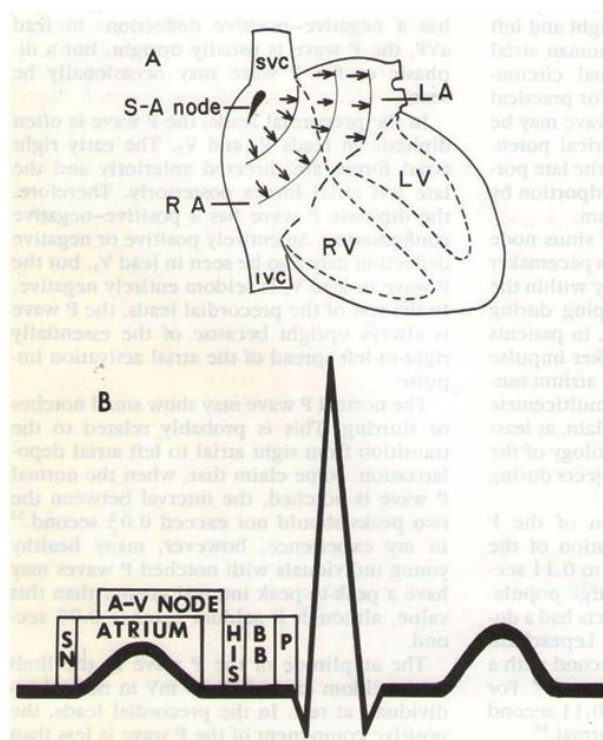
1. ábra A sinus venosus (vénásöböl; a) az alacsonyabb rendű állatok (halak, kételtűek, hüllők) szívében fellelhető, viszonylag nagy, aktív összehúzódásra képes üreg, amely „elsőként fogadja” a nagyvénák vérét. A vénás vér a sinus venózusból az ún. pitvari csatocsatornán keresztül folyik át az ekkor még közös pitvarba (*atrium commune*). Az intrauterin életben a humán embriónak (kisvérkör híján) csupán egy/közös pitvara van, az interatrialis septum csak később fejlődik ki. A sinus venosus emberben csupán az ébrényi élet első heteiben van jelen és a szívbillentyűk

A sinuscsomó (sinuatrialis/sinoatrialis nodus = SAN) az embrió és az alsóbbrendű állatok sinus venózusának izomzatából fejlődik ki (1. ábra). A kifli alakú humán SAN a vena cava superior (SVC) és a jobb fülcsé subepicardialis találkozásánál induló sulcus terminalisban fut cranialis irányból ferdén balra-lefelé, és lateralis/farki vége a vena cava inferior (IVC) szájadékának szomszédságában belesimul a crista terminalis izomzatába (2. ábra; 19, 20, 37). A sulcus terminalist kitöltő subepicardialis zsírszövet az SAN jelentős részét beborítja és makroszkóposan csaknem „láthatatlanná” teszi. Az SAN topográfiája egyénenként különböző, lokalizációja, alakja és mérete azonban immunszerológiai módszerekkel pontosan meghatározható és a minúciózus interindividuais különbségek jól láthatók (19, 37). Háromdimenziós nézetben alakja leginkább ebihaléhoz hasonló: a subepicardiumhoz közelebb elhelyezkedő proximalis (feji) vége viszonylag vastag, subendocardiumhoz közelítő „teste” és a „farki rész” fokozatosan vékonyodik és *pacemaker*/szívütemszabályzó sejtjei fokozatosan elvegyülnek a „közönséges” (spontán ingerképzésre képtelen) pitvari munkaizomsejtek között (2, 19, 20, 37). Az SAN hosszúsága hagyományos szövettani morfológiai módszerekkel mérve átlag 13,5 mm (~8,0-21,5 mm), az újabb immunhisztokémiai vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy átlagos hosszúsága cca. 30 mm is lehet (19).



**2. ábra A sinuscsomó [sinoatrialis node = SAN] a vena cava superior (SVC) és a jobb fülcse találkozásának mellső vonalában, a crista terminalis felett, ill. az epicardialis sulcus terminalis alatt helyezkedik el. Szivar alakú képlet, kissé megvastagodott medialis (feji) vége humán szívben nem nyúlik túl a jobb fülcse élén; laterális (farki) vége beolvad a crista terminalis izomzatába**

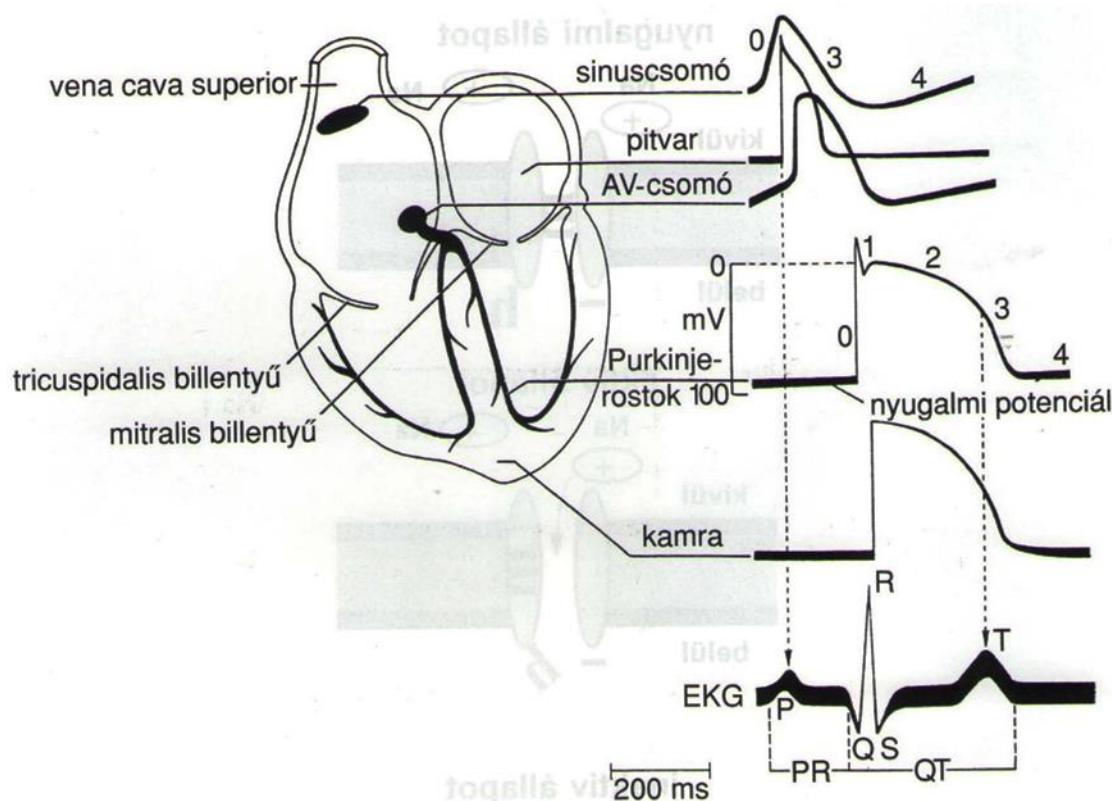
A centrálisan többségben lévő nodális ingerképző sejtekből álló ún. „kompakt” SAN-t paranodalis, „perifériás” izomterület veszi körül, amelyben széjjelszórtnak szintén vannak spontán automáciára (pacemaker-aktivitásra) képes cardiomyocyta (2, 6, 17, 26). A hálózatszerű szövettani struktúra és a sinoatrialis régióból a jobb pitvari munkaizomzatba háromdimenziós irányban szétszéledő izomrostkötegek jelenléte (3. ábra) még az ultramodern „térképező”/képalkotó eljárások birtokában is nehezíti a SAN lokalizálását és működésének transzkatódéteres módosítását (amire pl. gyógyszerrezisztens *inappropriate* sinus-tachycardiában, sinoatrialis reentry-tachycardiában, sinoatrialis exit blokkban) szükség lehet; 7, 10, 20). A jobb pitvart depolarizáló elektromos impulzus áterjed a bal pitvarra, a pitvarokból pedig az anulus fibrosuson áthaladó His-kötegen és az infrahis Tawara-száraikon és Purkinje-rostokon lefutva eléri a szívkamrákat. A testfelszínről elvezetett elektrokardiogramon (EKG-n) lényegében véve csak a pitvarok (P-hullám) és a kamrák (QRS-komplexus) depolarizációja, valamint az utóbbiak (ti. a vastagabb falú szívkamrák) repolarizációja (T-hullám) látszik. A sinuscsomó potenciálja/elektrogramja (a 3. ábrán SN jelzéssel) természetesen megelőzi a pitvari aktiváció kezdetét jelző P-hullámot (*atrium*). Az SAN-elektrogram (SN) direkt transzkatódéteres regisztrálása (speciális katódéterek alkalmazásával természetesen) lehetséges, de a potenciálok kicsiny amplitúdója és a sinoatrialis régió hálózatszerű szerkezete miatt a beavatkozás technikailag nehéz, ezért a hétköznapi szív-elektrofiziológiai gyakorlatban ritkán alkalmazzuk.



3. ábra A szív ingerképző és ingerületvezető rendszerének vázlatos rajza. A sinuscsomóban (S-A node; SN) keletkező elektromos impulzus előbb a jobb, majd a bal pitvart (atrium) depolarizálja, ami a pitvarok (RA = jobb pitvar; LA = bal pivar) kontrakcióját váltja ki. Ezután az aktivációs hullámfront a jobb pitvar fenekén elhelyezkedő pitvar-kamrai (A-V)- csomóban lelassul, de az anulus fibrosust átfúró His-kötegben már újra nagy sebességgel lefutva depolarizálja a jobb és bal Tawara-szárat (BB), amelyek a szívkamrák endocardiumát behálózó Purkinje-rostrendszerben

A specifikus *intrinsic* (elektromos aktivitásra/spontán ingerképzésre) hivatott nodális (*pacemaker*) sejtek 4-6 mm átmérőjűek (valamivel kisebbek a „közönséges” munkaizomsejteknél), orsó alakúak, harántcsíkoltak és fénymikroszkóppal vizsgálva halványabb festődésűek (19, 37). A pacemaker-sejtek/sejtcsoportok kötő- és zsírszövet alkotta „mátrixban” helyezkednek el, viszonylag sok glükogénszemcsét, kevés myofibrillumot és mitochondriumot tartalmaznak. Elektronmikroszkópos vizsgálattal és immunfestéssel megállapítható, hogy kevés köztük a gyors *cell-to-cell* ingerület-tovaterjedést biztosító ún. *gap junction* csatorna/nexus. Ezzel magyarázható, hogy az elektromos impulzus tovaterjedési sebessége a sinoatrialis régióban [az elektrofiziológiai szempontból analóg, szintén lassú Ca-beáramlás révén aktiválódó atrioventricularis (AV) csomóhoz hasonlóan] lassú (0,01-0,05 m/s). Az intercelluláris kapcsolószervezetekben (nexusokban) sokkal gazdagabb pitvari és kamrai/infrahis *munkaizomzatban* az ingerületvezetés sebessége sokkal nagyobb (2-4 m/sec), a szívizomsejtek nyugalmi potenciálértéke  $-90$  mV, az akciós potenciálok (4. ábra) kezdete rendkívül abrupt, a gyorsan ( $\sim 1$  msec) felszálló depolarizáló szakasz pedig függőlegesen nagyon meredek (14, 30, 35). Az ábra jobb oldali részén tüntettem fel az egyes szívizomrégiók sejtjeiből transzmembrán mikroelektrod technikával elvezetett akciós potenciálokat.





4. ábra A szív ingerképző és ingerületvezető rendszerének vázlatos rajza. Az ábra jobb oldalán a szív különböző területeiről származó szívizomsejtekből elvezetett akciós potenciálok láthatók, míg az ábra jobb alsó részén a testfelszíni EKG, amely valamennyi szívizomsejt elektromos működésének eredője. Legfelül a sinuscsomó viszonylag kis amplitúdójú, „púpos” akciós potenciálja, melynek lassú felszálló szára/depolarizációja (0 fázis) a többi szívizomrégióénál korábban megkezdődik. Ezen ún. korai spontán diasztolés depolarizáció eredményeképp lesz a szív fiziológiás/elsődleges ütemszabályzó (pacemaker) struktúrája a sinuscsomó

Szembevetendő, hogy a sinus- és az AV-csomó (AV) akciós potenciáljai domborúak, amplitúdójuk és nyugalmi potenciálértékük ( $-40$ - $60$  mV) kisebb, kezdeti/felszálló száruk pedig lassú. Feltűnő az is, hogy az SAN spontán lassú, „domboldalszerű” depolarizációja már az elektromos diasztolé alatt (jóval a többi szívizomterület aktivációjának kezdete előtt) megkezdődik és elsőként éri el a kisüléshez szükséges ún. küszöbpotenciált. Ez a magyarázata annak, hogy a szívizom legkorábban/elsőként aktiválódó területe a sinuatrialis régió. Az SAN-ben és a környező (sub)epicardiumban számos vegetatív idegrendszeri (szimpatikus és paraszimpatikus) ganglion és idegrost van, amelyek az SAN-aktivitás *extrinsic* szabályozói. Az SAN-t ellátó verőér (arteria sinusalis) ág az emberek 60%-ában a jobb coronariából, 40%-ban a bal koszorúér körbefutó ágából ered (19). A kis verőér felkeresése, kanülálása és kontrasztanyaggal való röntgenológiai megjelenítése elősegítheti az emberben is változékony elhelyezkedésű SAN pontos lokalizálását, erre a beavatkozásra azonban ritkán van szükség.

Számos hisztomorfometriai vizsgálat bizonyította, hogy az életkor növekedésével paralel az intranodalis kötőszövet (fibromyoblastok/fibrocyták) mennyisége/tömege fokozatosan növekszik az elektromosan aktív ingerképző sejtek rovására (7, 19). Vannak olyan (80 évnél idősebb) betegek, akiknek a sinuscsomójában alig vannak típusos pacemaker-sejtek, mégis normális sinusritmusban vannak, aminek az a magyarázata, hogy a sinusritmus megmaradásához nagyon kevés elektrofiziológiailag aktív ingerképző sejt elegendő (35). Idős betegekben az SAN előrehaladott fibrosisa gyakran szívritmuszavart (sinus-leállást, extrém bradycardiát, sinuauricularis blokkot, *intrinsic* sinuscsomó-betegséget [*sick sinus syndrome*], pitvarfibrillációt/bradycardia-tachycardia-szindrómát) okozhat (6, 11, 13, 19, 20). Intraoperatív és transzkatóeteres szívtérképező technikákkal és az SA-elektrogramok közvetlen regisztrálásával

egybehangzóan bizonyították, hogy a sinuatrialis junkcionális szívizomterület számos helyén vannak ingerképzésre (normális automáciára) képes pacemaker(P)-sejtek, vagyis az „intranodalis” ingerképzés *multifokális* (2, 17). A többgócú nomotop ingerképzés (*intrasinuosoidalis* „pacemaker-vándorlás”) minden bizonnyal összefügg azzal az elektrokardiológiai megfigyeléssel, hogy a pitvarok aktivációját a testfelszíni EKG-n reprezentáló P-hullámok morfológiája gyakran különböző (P-hullám-polimorfizmus) egészséges szívvel bíró, fiziológiás szív(sinus)ritmusban lévő alanyokban is (2, 6, 17).

A szívizom (myocardium) ún. specifikus ingerképző és ingerületvezető rendszere (sinoatrialis csomó = SAN; atrioventricularis (AV)-csomó, His-köteg, Tawara-szárok, Purkinje-rostok) valamennyi összetevőjének megvan az a tulajdonsága, hogy képes elektromos impulzust generálni (spontán automácia) és/vagy továbbvezetni (32). Fiziológiás körülmények között a szív működést vezérlő (*pace-making*) elektromos inger az SAN-ben képződik, mivel a spontán ingerképzés frekvenciája itt a legszoróbb (60-100/perc). A másod- és harmadrendű, ún. alárendelt (*subsidiary*) ingerképző régiók csak akkor lépnek működésbe, ha a SAN bármilyen ok miatt leáll (*sinus arrest*) vagy az ott képződő elektromos impulzus „nem képes” az SAN-ből kilépni (ezt nevezik sinoauricularis blokknak). A másodlagos ingerképző hely az AV-junkcionális csomó [1906: Ludwig Aschoff (1866-1943) és Sunao Tawara (1873-1952)], amely 30-40/perc gyakoriságú (tartalék) ingerképzésre (junkcionális pótritmusra) képes. A pitvarokat és a kamrákat anatómiailag és elektromosan egyaránt hermetikusan elválasztó anulus fibrosus csupán a His-köteg [1893: Wilhelm His Jr; 1863-1934; 31, 39)] furja át (31, 39). A His-kötegen lefutó impulzus eléri a jobb és bal kamra proximalis részében (az interventricularis sövény két oldalán) elhelyezkedő Tawara-szárakat (1904: Sunao Tawara), amelyek arborizációjából alakul ki a szív kamrák endocardialis felszínét behálózó Purkinje-rostrendszer [1839: Jan Evangelista Purkinje (1787-1869)]. A specifikus ingerületvezető rendszer distalis/infrahis része csupán 15-30/perc frekvenciájú ingerképzésre (idioventricularis ritmus) kvalifikált. Következésképp, az „uralkodó”/normális szívütemvezérlő anatómiai struktúra a legszoróbb „kiszülésre” képes sinuscso (SAN), amely normális körülmények között az alsóbb ingerképző-ingerületvezető struktúrák automáciáját nem engedi érvényesülni. Ez a fiziológiás ún. nomotop (nomos = törvény, szabály; topos = hely; gör.) ingerképzés/szívritmus. A primer ingerképző anatómiai struktúrát a későbbiekben a felfedező neve nyomán *Keith-Flack*-csomónak nevezték el (23, 25); a „sinuscso” (*Sinusknoten*) kifejezés a német szakirodalomban Koch 1909-i közleménye után terjedt el (24). Ha a szívverést vezérlő elektromos impulzus a másod- (AV-csomó/His-köteg) vagy harmadrendű (Purkinje-Tawara-rendszer; kamrai munkaizomzat) ingerképző központok valamelyikében keletkezik, heterotop (heteros = eltérő, más; gör.) automáciáról beszélünk. Az SAN-ingerképzés nagyjából ritmusos, szaporasága percenként kb. 60-100/perc. Ha a sinus ingerképzés szaporasága nagy (>100/perc), sinus-tachycardiáról, ha kicsi (> 50/perc), sinus-bradycardiáról beszélünk. A teljesen ritmusos sinustevékenység egészséges emberekben is ritka az ún. sinus (juvenilis, légzési, „lélegzési”; Haynal, 1938) arrhythmia miatt, amely rendszerint fiziológiás jelenség: a szívverés frekvenciája belégzés alatt (főleg annak végén) szoróbb, kilégzéskor gyéresebb (6, 13). A respirációs sinusarrhythmia különösen gyakori 5-12 éves gyermekeknél és erős vagustónussal rendelkező fiataloknál (pl. sportolóknál). A szívfrekvencia ingadozása alkalmanként olyan nagymértékű lehet (~30-50/perc), ami testi vizsgálat során (EKG híján) szívritmuszavar (extrasystolia, pitvarfibrilláció) fennállásának látszatát kelti (6, 10). A légzési arrhythmia elsőrendű oka a sinuscso beidegző extracardialis vagus (bolygóideg)-rostok tónusának a légzés során bekövetkező erőteljes ingadozása. Kifejezett légzési arrhythmia figyelhető meg az erős vagustónussal bíró kutyákban, de észleltünk világjajnok kajakozót, akinek nyugalomban – amikor pl. edzés közben megpihentek – oly nagymértékben lelassult a szív működése, hogy alkalmanként pár pillanatig tartó, spontánul múló szédülése/presyncopéje volt, s ilyenkor evezőjét elejtette. Van olyan nézet, hogy a légzési arrhythmia elmaradása szívbetegsége (myocarditisre, koszorúér-betegsége, szívbillentyűhibára, szívelégtelenségre, tüdőembóliára), „szisztémás” belgyógyászati kórképre (hyperthyreosisra, vérszegénységre, lázra, catecholamin-túlsúllyal

járó betegségre, pl. phaeochromocytomára), tachycardiát fenntartó gyógyszerek (paraszimpatolitikumok, szimpatomimetikumok, izgatószer) szedésére/használatára vagy éppenséggel protrahált szimpatikotóniára, stresszre, idült szorongásra vagy pánikbetegségre utal. Ráadásul, a SAN-ingerképzés szaporaságának napszaki/diurnális variabilitása is van: a szívfrekvencia napközben rendszerint gyorsabb, éjjel, alvás közben lassúbb, majd a hajnali órákban ismét növekedni kezd. Nagy mintaszámú epidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a 84/percnél nagyobb, *tartósan* (napközben és éjjel egyaránt) fennálló *nyugalmi* sinusfrekvencia egészséges és szív-, érbeteg populációkban egyaránt a teljes és cardiovascularis halálozás önálló kockázati tényezője, i. e. annak növekedésével jár (13).

A sinuscsomó/sinoatrialis régió/junkció kóros működésével gyakran patofiziológiai/elektropatológiai összefüggésben lévő supraventricularis és kamrai szívritmuszavarokkal (brady- és/vagy tachyarrhythmiákkal) és blokkokkal nem foglalkozom; e tekintetben korábbi monográfiákra és publikációkra utalok (6, 7, 12, 13, 20). Nem tárgya e dolgozatnak a sinuscsomó „ioncsatornaszintű”, (mélyreható celluláris szív-elektrofiziológiai ismereteket igénylő) spontán automáciájának mechanizmusával kapcsolatos hipotézisek két évtizedes krónikájának ismertetése sem; e tekintetben utalok Nagy, Varró és Tóth közelmúltban publikált kitűnő szemléjére, amelyben részletesen felvázolják a sinuatrialis spontán ingerképzés mechanizmusának főbb hipotéziseit (30). Jelen dolgozat célja a sinuscsomó felfedezéstörténetének tömör bemutatása.

Helyszűke miatt csupán röviden emlékezem meg a jelen dolgozatban többször idézett patológus professzorról, Virágh Szabolcsról (1930-2001), aki megtisztelt bennünket azzal, hogy szív-elektrofiziológiai kézikönyveinkbe fejezeteket írt. Egyik fő kutatási területe a szív ingerképző és ingerületvezető rendszerének ultrastrukturális/elektronmikroszkópos tanulmányozása volt. 1955-1966 között a Szegedi Orvostudományi Egyetem Kórbonctani és Kórszövettani Intézetének munkatársa, 1968-tól a Szabolcs utcai kórház/Orvostovábbképző Intézet (OTKI, majd HIETE) Patológiai Intézetének laboratóriumvezető munkatársa volt. Calgary-ban, Strasbourg-ban és Amszterdamban dolgozott vendégprofesszorként és számos angol/amerikai könyvet/fejezetet/cikket szerkesztett/publikált. 1973-ban kiadott monográfiája (*Ultrastructure of the Mammalian Heart*; Challice, CE, Academic Press, Inc., New York/London, p. 206) mind a mai napig „alapl mű”. 1996-ban jelent meg *Atlas for Self-Assessment and Practice in Ultrastructure Pathology and Diagnostic Electron Microscopy* c. nagyszabású, elsősorban a patológus-továbbképzést szolgáló könyve (Medicina, Budapest, 1996). Kandidátus, akadémiai nagydoktor, nagy formátumú, nemzetközi súlyú morfológus kutatótudós volt (37).

### A sinuscsomó felfedezésének előzményei

Az iskolateremtő Sir Michael Foster (1836-1907) vezette világhírű cambridge-i élettani laboratóriumában dolgozó Walter Gaskell (1847-1914) fő kutatási területe a szív elektromos és mechanikai/kontrakciós tevékenységének tanulmányozása volt (15, 16, 34). Kísérleteit elsősorban a szív ritmikájának és a myocardium-régiók összehúzódásának szekvenciájára kiválóan alkalmas, igen lassú szívverésű (~10/perc) teknősbékaszíven végezte és megfigyelte, hogy a kontrakciós hullám kiindulási helye a vénásöböl/sinus venosus (the sinus venosus [...] the dominant generator of automaticity; 15; *1. ábra*). Azt is észrevette, hogy a sinus venózból kiinduló kontrakciós hullám tovaterjed a környező pitvari munkaizomzatra, majd caudálisan/lefelé haladva éri el a pitvar-kamrai anuluszt. (A sinus venosus a halak, kételtűek és hüllők szívének vénás vérét elsőként befogadó üreg, amely a jobb pitvarba szájadzik; emberben csupán az embrionális élet kezdeti szakaszában figyelhető meg; *1. ábra*).

A 19-20. században tevékenykedő világhírű holland kardiofiziológusok és belgyógyászok [Theodor Wilhelm Engelmann (1843-1909), Francis Cornelius Donders (1818-1888), Willem Einthoven (1860-1927), Karel Frederik Wenckebach (1864-1940), Herman Adrianus Snellen (1905-1998), Dirk Durrer



(1918-1984) és Heinrick Joan Jost Wellens (1935- ) nagy horderejű felfedezései jelentős mértékben hozzájárultak a modern aritmológia és szívelektrofiziológia kialakulásához és fejlődéséhez. Ugyanez elmondható a német *Heinrich Hering*-ről (1868-1948), aki izolált, hűtött nyúlshívek összehúzódásának sorrendjét vizsgálta és megállapította, hogy legutoljára a jobb pitvar lüktetése szűnik meg (*the last to die*) vagyis *the right atrium is the ultimum moriens in the heart*. Pontosításképpen hozzátette: *the real ultimum moriens in the heart is the area of the inflow of the caval veins*. Hering a nomotóp ingerképző hely meghatározására irányuló kutatásai közben azt is megfigyelte, hogy a nagyvénák befolyó traktusának bemetszése megállítja a jobbszívfél elektromechanikai működését: *a small incision in the area of the inflow of the caval veins...[...] is able to remove the automatism* (18). Hering tehát, Gaskellhez hasonlóan, közel járt az „valóságához”, funkcionális jellegű állatkísérletei azonban nem nyújtottak bizonyító erejű, pontos topográfiai és mikroszkópos/szövettani adatokat. Hering közleményeinek újraolvasása közben érdemes az olvasót emlékeztetni, hogy az emberi vérkeringést (a nagy- és kisvérkört) elsőként teljesen pontosan leíró brit *William Harvey* (1578-1657) lényegében véve ugyanazt észlelte a 17. században, amit Hering a 20. elején (27). Harvey I. Károly angol uralkodó udvari orvosa volt, s ebben a minőségében részt kellett vennie a királyi vadászatokon. Ily módon alkalma nyílt melegvérű (vad)állatokon is (a vad elejtése után azonnal elvégzett mellkasnyitást követően) tanulmányozni a szív működését, a szívüregek összehúzódásának sorrendjét (1, 11). Ő írta le először, hogy a szív összehúzódása a jobb pitvarban kezdődik, s arra is fölfigyelt (mint később Hering), hogy *legtovább* – az egész szív teljes megállásáig – a jobb fülcsé dobog, „az élet benne marad meg utoljára” (*ultimum moriens*; 29). A hágai születésű, hosszú ideig Utrechtben és Groningenben munkálkodó *Wenckebach* mind a mai napig sokan osztráknak hiszik, mert 1914-1929 között a bécsi egyetem belgyógyász-kardiológus professzora volt; *Wenckebach* klinikaigazgatói működése alatt Bécs volt a szívgyógyászat „Mekkája”, ahová az egész világról érkeztek a tanulni vágyó ösztöndíjasok, *fellow*-ok (29, 38). *Wenckebach* írta le a később róla elnevezett másodfokú AV-blokk-típust (*Wenckebach/Luciani-periodicitás*) és ő ismerte fel elsőként, hogy a kininnek (melynek optikai izomérje a kinidin) pitvari antifibrilláns hatása van, úgyhogy alkalmas a pitvarfibrilláció megelőzésére és/vagy megszüntetésére (10-12; 29). Az 1900-as évek elején *Wenckebach* is kereste a választ arra a régóta vitatott kérdésre: hol helyezkedik el a normális szív működést beindító elektroanatómiai képlet. 1906-ban egy beteg artériás és vénás (*jugularis externa*) pulzusgörbéinek, valamint apexkardiogramjának (a *Wenckebach* vezette bécsi klinikán ekkor még nem volt EKG) elemzése alapján (*Störung der Reizleitung zwischen Venen und Vorkammer*) diagnosztizálta azt a ritmuszavar-típust, amelyet ma *sinuauricularias „exit”* blokknak nevezünk (38). Ezután emberi szívek anatómiai/makroszkópos vizsgálatába kezdett és a jobb pitvar felett, a *vena cava superior* (SVC) külső/felső felszínén egy (*small but interesting*) vékony izomnyalábott látott. Feltételezte, hogy a szív elektromechanikai működésének elindítója ez az SVC-t a jobb pitvarral összekötő (?) izomköteg („*Wenckebach Bündel*”). Későbbi szövettani vizsgálatok bizonyították, hogy a valóban létező, jól látható izomnyaláb normális/”közönséges” pitvari munkaizomszövet (38). Vitathatatlan tehát, hogy *Wenckebach*, nagy elődeihez hasonlóan, „közel járt” az „igazságához”, ez irányú közlései és állításai azonban (hisztológiai alátámasztás/megerősítés) híján, pontatlanok voltak (38). *von Knorre*, a kitűnő rostoski orvostörténész öntött tiszta vizet a pohárba, s 2007-ben közzétett összefoglaló cikkében, *Wenckebach* eredeti német publikációinak és ábráinak tanulmányozása után, nyomatékosította, hogy az SAN első leírója (*Erstbeschreibung des Sinusknotens*) nem *Wenckebach*, hanem *Keith és Flack* voltak (28, 33, 38). A két brit orvoskutató egzakt, a makroanatómiai megtekintésnél alaposabb, mikroanatómiai/szövettani metszetekkel/képekkel alátámasztott megfigyelései és azok interpretációja cáfolta *Wenckebach* klinikai észleletből (SA-blokk) kiinduló és az SCV makroszkópos megtekintésén nyugvó hipotézisét (21-23, 38). Az óriási tekintéllyel bíró, számos könyvet és publikációt magáénak tudó világhírű holland kardiológus évtizedek elmúltával is csak ímmel-ámmal vette tudomásul, hogy az SAN felfedezésének prioritása nem az övé (38). A 20. század első felének legismertebb, legtekintélyesebb és



leginnovatívabb (az experimentális és klinikai szív-elektrofiziológia alapvető módszereit kifejlesztő) kardiológusa, számos alpmű szerzője, az első angol szívgyógyászati folyóirat (*Heart*, 1909- ) főszerkesztője, *Sir Thomas Lewis* (1881-1945; 8) és munkatársai már direkt elektrofiziológiai módszerekkel (a mai „epicardialis térképezéshez” és „pace-mapping”-hez hasonló technikákkal) altatott, thoracotomizált kutyák szívét tüelektródákkal vizsgálva bizonyították, hogy a legkorábbi elektromos aktivitás (elektrogram-negativitás) ott regisztrálható, ahol a sinuscsozó vastagabb, cranialis része („feje”) elhelyezkedik (25, 26). Ez a kísérletsorozat volt az elektrofiziológiai-anatómiai korreláció első kétségbevonhatatlan bizonyítéka (38). Mindemellett, az érdeklődő olvasó figyelmébe ajánlom *Ehrlich* 1992-ben publikált izgalmas esszéjét, amelyben a 20. században addig publikált cikkekből kronológiai sorrendben kiragadott idézetek felhasználásával részletezi az SAN felfedezésének történetét és a megismerésben oroszlanrészt vállaló tudósok (Gaskell, Hering, Wenckebach, Keith és Flack) hozzájárulásának legfontosabb mozzanatait (9). *Ehrlich* nem vonja kétségbe, hogy az SAN fölfedezése, pontos lokalizálása Keith és Flack szisztematikus anatómiai és hisztológiai munkásságának köszönhető, de, nagyon helyesen, hangsúlyozza, hogy Gaskell, Hering, Wenckebach és a többiek korábbi vizsgálati eredményei és megfigyelései nélkül a két brit felfedezőnek sokkal nehezebb dolga lett volna. Keith és Flack prioritását tiszteletben tartó dolgozatának zárószavai ma is érvényesek: *Truth is worth a battle! We should stand on the shoulders of past giants and not on their toes* (9).

### A fölfedezés

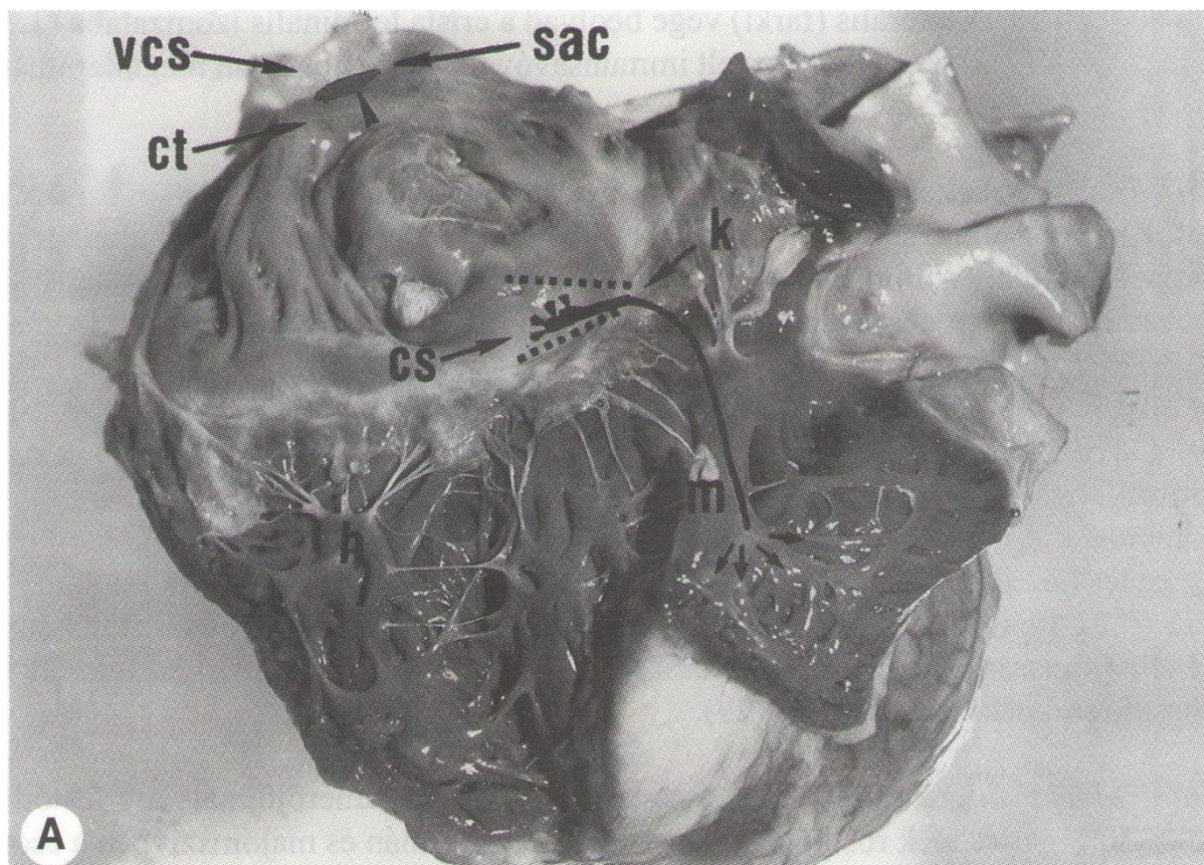
1903-ban Arthur Keith egy kényelmes, (kúszó)növényekkel és cseresznyefaligetekkel körülvett, vörösfedele farmot bérelt Bredgar-ban, Kentben (5. ábra; *Mann's House*). Nyaranta feleségével, *Celia Gray*-jel ebben a házban, csendes vidékies környezetben vakációztak. A farmot viszonylag nagy, trágyában dús kert választotta el a legközelebbi úttól, udvarán ló járt körbe-körbe és vödörrel húzta fel a vizet egy mély kútból (22). Keith 1950-ben kiadott önéletrajzi könyvében részletesen leírta a *Mann's Place*-hez vezető utat, így a jelenkor két kitűnő orvostörténésze, *Silverman* és *Hollman* felkereste a legendás helyet, ahol Keith és Flack az SAN-t felfedezte (33). A jelenlegi tulajdonos, *Beverley Willis* adott nekik egy régi fényképet, amely akkortájt (~1906) készülhetett, amikor a két brit kutató ott dolgozott. Keith a fogadószobát kutatólaboratóriummá alakította át (mikrotechnikai eszközöket, mikrotómot és és mikroszkópokat szerzett be). A szomszédos faluban, *Borden*ben élt a Flack-család (21). Az ottani kereskedő 20 éves, kutatómunkára éhes fia, *Martin Flack* az oxfordi *Wadham College*-ban kezdte orvosi tanulmányait (28).



**5. ábra ábra A Mann's Place/House (Bredgar, Kent, Egyesült Királyság), ahol Keith és Flack 1906 nyarán temérdek hideg- és melegvérű állat szívének felboncolása és szövettani elemzése eredményeként valamennyi állatfajban megtalálták és pontosan lokalizálták a**

Flack, Keith tanácsára és hívó szavára, Londonban (*London Hospital*) folytatta egyetemi tanulmányait, ahol az anatómiát

éppen Keith, az élettant pedig *Leonard Hill* (1866-1952) tanította (21, 22). A két kiváló mentor által irányított együttműködés célja a *Ludwig Aschoff* (1866-1942) nevével fémjelzett világhírű marburgi patológiai intézetben vendégkutatóként dolgozó japán *Sunao Tawara* munkájának folytatása és továbbvitele, a szív specifikus ingerképző és ingerületvezető rendszerének minél alaposabb megismerése volt. Az 1906-i nyári vakációt Keith a bredgar-i farmon töltötte és Flack-kel karöltve a tőlük csapdába ejtett vakondok, sündisznók, patkányok, egerek és békák, továbbá a máshonnan beszerezett hideg- és melegvérű állatok (angolnák, lazacok, teknősbékák, verebek, sertések, lovak és majmok), valamint humán embriók szívének szisztematikus anatómiai és szövettani tanulmányozásába kezdtek (22, 23).



6. ábra Felnőtt ember jobb pitvarának és kamrájának belső felszíne. A sinuscsomó (sac; nyílheggyel jelölve) a vena cava superior (vcs) és a crista terminalis (ct) határán helyezkedik el. A sinus coronarius (cs) szájadékában tampon van. Jól látható az (ábrán pontokkal körülhatárolt) Koch-háromszögben (k) elhelyezkedő atrioventricularis (Aschoff-Tawara) csomó, amelyből a pitvarokat és kamrákat összekötő (lefelé kanyarodó görbe fekete vonalként ábrázolt) His-köteg kiindul

Ők is észrevették, Harvey-hoz, Gaskell-hez és Heringhez hasonlóan, hogy a szívizom összehúzódása a jobb pitvar felső részében, a sinus venózusban kezdődik és ugyanez a régió az *ultimum moriens* (33). 1906-ban, egy nyári estén, Keith, és felesége, Celia, éppen egy kerékpártúráról tért haza. Flack izgatottan várta őket a hírrel: egy vakondok jobb pitvarában, az SVC-szájadék környékén (6. ábra) egy szokatlan kinézetű, kiflialakú, hosszúkas izomstruktúrát (*wonderful, strange structure*) vett észre, amely a jobb pitvar fenekén elhelyezkedő, Tawara által felfedezett kompakt „csomóhoz” („complex Knoten”; AV-/Aschoff-Tawara csomóhoz) hasonlított (3, 32, 33). Az újdonságszámba menő megfigyelést követő hónapokban a tőlük tanulmányozott valamennyi állatfaj és a humán embriók sinus venózusában, ill. sinoatrialis junkcionális régiójában megtalálták a Flack által megpillantott, pitvari munkaizomzattól eltérő küllemű és szövettani szerkezetű, atípusos képletet. A fonat-/hálószerű sinoatrialis régióból (Kaiserling-módszerrel) kimetszett, formalinban fixált, paraffinba ágyazott, haematoxylinnal és/vagy Van Gieson-módszerrel festett, 4-7 mikron vastagságú szövettani metszetek aprólékos vizsgálatával igazolták, hogy a sinonodalis/ingerképző cardiomyocyták szerkezete különbözik a „közönséges” pitvari munkaizomsejtektől. Már említettük, hogy a sinoatrialis sejtszigetek kötő- és zsírszövetbe (*fibro-fatty tissue*) ágyazódva, szétszórtan helyezkednek el, az SAN-t körülhatároló kötőszövet pedig csak látszólag teszi „kompakttá a csomót”, és korántsem izolálja „hermetikusan” (sem morfológiailag, sem elektromosan) a környező pitvari munkaizomzattól (19, 20). Arthur Keith és Martin Flack korszakalkotó dolgozatukat (1907) így zárják: *There is a remarkable remnant*



*of primitive fibres persisting at the sino-auricular junction in all the mammalian hearts examined. These fibres are in close with the vagus and sympathetic nerves, and have a special arterial supply; in them the dominating rhythm of the heart is believed to normally arise.” (23).*

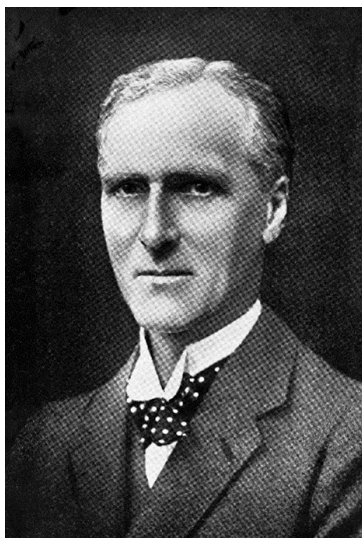
### Sir Arthur Berridale Keith

Arthur Berridale Keith (1866-1955) skót anatómus és antropológus volt (7. ábra). Aberdeen közelében (Quarry Farm, Woodside) született és kisfiúként, kilenc testvérével együtt, édesapja farmján segédkezett (5). Amikor Keith nyolcéves lett, egy nagyobb farmba költöztek Kinnermit-be, ahol egyik bátyja, Sándor, édesapjuk haláláig dolgozott; e ház később is a nagy család kedvelt találkozóhelye maradt. Keith nem volt jó tanuló, de orvosi tanulmányainak megkezdése után (Marischal College, 1884) egyre inkább kitűnt szorgalmával és kiváló szellemi kapacitásával. Az aberdeen-i egyetemen nyerte el egyetemi doktori (M.B.) fokozatát 1888-ban. Ezután rövid ideig házi orvos volt, Londonban azonban nem kapott állást. Thaiföldre utazott, s három éven át egy aranybánya orvostanácsadója volt. Eközben az ott élő keskeny- (óvilági) és szélesorrú (újvilági) majmok komparatív anatómiáját és a vidék flóráját tanulmányozta (kb. 500 féle növényt gyűjtött) mint *plant collector assistant*. Első tudományos dolgozata (*Anatomical notes on malay apes*) a kevésbé ismert *Proceedings of the Singapore Branch of the Royal Asiatic Society* c. folyóiratban jelent meg 1891-ben (4). Betegség és az aranybánya tönkremenetele miatt visszatért az Egyesült Királyságba. 1896-ban könyve jelent meg *An Introduction to the Study of Anthropoid Apes* címmel. Ekkor lett a londoni egyetem anatómiai tanszékének demonstrátora. Az anatómián kívül már medikusként fölöttébb érdekelte az embriológia, az antropológia és az evolúcióelmélet: számos fejlődéstani és embriológiai publikációt és könyvet tett közzé és megírta Charles Darwin (1809-1882) életrajzát. *Human Embryology and Morphology* c. monográfiájából több orvosgeneráció tanult. 1908-ban a *Museum of Royal College of Surgeons* kurátora lett. 1913-ban a *Royal Society Fellow*-jává (FRS) választották, 1921-ben pedig a V. György lovaggá ütötte (Sir Arthur Keith).

Felesége, Cecilia Carolina Gray, 1934-ben elhunyt, így Keith hosszú ideig magányosan élt. Amikor elérte a nyugdíjkorhatárt, 1932-ben Downe-ba (Kent) költözött, ahol *R.C.S. Master of Buckston Brown Research Farm* kinevezést kapott és felkérték a Down Ház megmentésére, rendbehozatalára. Ebben az épületben lakott 40 évig a nagy előd, Charles Darwin.

Keith 1942-ben rövid visszaemlékezést írt a sinuscsomó 1906-i felfedezéséről és 1907-i publikálásáról (23). Nem győzte hangsúlyozni a szorgos, sok száz szívet fáradhatatlanul boncoló, a mikrotechnikában (szöveti metszetkészítésben és mikroszkopizálásban) főnökénél ügyesebb és szorgalmasabb ifjú Martin Flack (1882-1931) meghatározó és kiemelkedő szerepét. Így írt: *my microscopic technique was at fault; I have always envied men who were masters of microscopic technique [...] Martin Flack was a most attractive personality, fair haired, clean skinned, bright-eyed [...] my ideal of a Saxon youth; merry, ever ready for work or play; as true and lovable a man as I have met* (21).





7. ábra Sir Arthur Berridale Keith

Keith 20 évig a downe-i Darwin-házban dolgozott. Érdeklődésének előterében ekkor már szinte kizárólag az antropológia, a fejlődéstan és a darwinizmus (s utóbbi megújítása) állt, e témakörben számos monográfiát, folyóiratközleményt és esszét publikált (4, 5). Igazi polihisztor volt, a már felsorolt tudományágakon kívül érdekelte az összehasonlító anatómia és patológia: mai szemmel nézve is értékes dolgozatokat publikált a szív fejlődési rendellenességeiről, a sérvek kialakulásának mechanizmusáról; az akromegáliáról és progeriáról írt összefoglalói mindmáig e kórképek szemléletes leírásai közé tartoznak (4). Rendkívül sokszínű munkásságának legközismertebb és legmaradandóbb mozzanata mégis a SAN felfedezése volt, amellyel Keith és a kézzel végzett munka dandárját végző Flack kitörölhetetlenül beírta nevét a kardiológia történelmébe. Ma is beszerezhető (Amazon) izgalmas önéletrajza [*An Autobiography*; Watts and Co., London] 1950-ben jelent meg (22). 1955. január 7-én hunyt el a Downe-ban. A gyászbeszédet skót/aberdeeni tanártársa és barátja, a sebész *Sir Gordon Gordon-Taylor* (1878-1960) mondta. *Brash és Cave* Keith életének minden apró részletét megvilágító 15 lapos nekrológban nagy tisztelettel és elismeréssel búcsúzott a brit tudomány egyik legsokoldalúbb alakjától (4) Brash és Cave dolgozatának zárórészében megtalálható Keith publikációinak gondosan összeállított bibliográfiája (> 500 dolgozat, tucatnyi könyv). Ezen publikációs jegyzék áttekintése után nyilvánvaló, hogy a sokoldalú tudós érdeklődésének előterében az anatómia, a patológia, az (összehasonlító) antropológia, az evolúciótan és az orvostörténelem, valamint a múzeológiai és orvosi könyvtárosi munka (*Hunterian Museum*) állt; ő maga az SAN felfedezését, ma már meglepő módon, csupán munkássága apró részeredményének tekintette, s lépten-nyomon a fiatal szerzőtárs, Martin William Flack fáradhatatlan munkájának jelentőségét hangsúlyozta (4, 5, 21-23).

### Martin William Flack

Martin Flack (8. ábra) 1882-ben született az angliai Bordenben. Tanulmányait húszéves korában kezdte az oxfordi *Wadham College*-ban, ahová Arthur Keith (akinek a Bordennek szomszédos Bredgarban udvarháza volt) ajánlására ösztöndíjat kapott. Tanulmányait a London *Hospital Medical College*-ban folytatta (1905-1911), azon a tanszéken, ahol Keith anatómiát tanított. Ott és akkor kezdődött az élethosszig tartó barátság és munkakapcsolat, melynek csúcspontja vitathatatlanul az SAN 1906-i felfedezése és 1907-i publikálása volt (23). Időközben Flack a kardiofiziológia, a vérkeringés és a légzőrendszer működésének nagy tudású szakértője, Anglia egyik jeles élettanásza lett.



8. ábra Martin William Flack

1909-ben jelent meg Leonard Erskine Hill-lel (1866-1952) közösen írt, 800 lapos kézikönyve (*A Text-book of Physiology*; Longman Green, London). 1905-1919 között a *London Hospital Medical College* egyik vezető kutatóorvosa volt (28). 1919-ben a királyi légierő (*Royal Air Force/RAF*) orvosigazgatójává nevezték ki. Számos publikációja jelent meg a repülés/a pilóták szív-, érrendszere, légzésre, és a nagy magasságban való repülés oxigenizációra kifejtett (kór)élettani hatásairól. 1910-ben egy sor cikket publikált a hőmérséklet-változás, a mechanikai ingerlés és bizonyos gyógyszerek sinuscsomó-működésre kifejtett hatásáról. Kimutatta, hogy hőmérsékletcsökkenés hatására a sinuscsomó „kisülési” frekvenciája csökken. Flacknek gyermekkorában reumás láza volt, ami szívbillentyűhibát hagyott vissza – szívbélhártyagyulladásban hunyt el viszonylag fiatalon, 1931 augusztus 16-án, Haltonban (28, 33).

Ehrlich nagyszerű kardiológiatörténeti dolgozatában utalt arra, hogy már a római mitológia felismerte a jövőbe tekintés és a múltba nézés fontosságát, elválaszthatatlanságát, miként azt a kétarcú istenség, Janus kultusza példázza (9). *Trencsényi-Waldapfel Imre Mitológia* c. könyvében így ír (36): „Janus egyik arca szakállat visel, másik arca meg sima, hiszen egyik arcával a legrövidebb téli nappal záruló ősztendő, másik arcával a megújuló nap növekedésével párhuzamosan előre haladó újesztendő felé tekint”.

## IRODALOM

1. ACIERNO LJ: *The history of cardiology*. The Parthenon Publishing Group, London/Casterton/New York, 1994; p. 1-734.
2. BOINEAU JP, CANAVAN TE, SCHUESLER RB, et al: *Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart*. *Circulation* 1988; 77: 1221-1237. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.77.6.1221>
3. BOYETT MR, DOBRZYNSKI H: *The sinoatrial node is still setting the pace 100 years after its discovery*. *Circ Res* 2007; 100: 1543-1545. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.101101>
4. BRASH JC, CAVE AJ: *In piam memoriam Sir Arthur Keith, F.R.S.* *J Anat* 1955; 89: 403-418.
5. CAMPBELL M: *Sir Arthur Keith*. *Br Heart J* 1955; 17: 409-410. <https://doi.org/10.1136/hrt.17.3.409>
6. CHOU TC: *Electrocardiography in clinical practice*. WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 3rd edition, 1991; p. 3-599.
7. CHOUDHURY M, BOYETT MR, MORRIS GM: *Biology of the sinus node and its disease*. *Arrhythmia & Electrophysiol Rev*. 2015; 4: 28-34. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.4.1.28>

<http://www.kaleidoscopehistory.hu>

Prof. dr. Fazekas Tamás, Fazekas Bálint

8. CYGANKIEWICZ I: *Sir Thomas Lewis (1881-1945)*. Cardiol J 2007; 14: 605-606.
9. EHRLICH W: *The discovery of the cardiac conduction system: the testimony of the authors*. Perspect Biol Med 1992; 35: 487-498. <https://doi.org/10.1353/pbm.1992.0043>
10. FAZEKAS T: *Ritmuszavarok*. In: *A kardiológia áttekintő története*. (szerk: Lozsádi Károly, Czuriga István). Medicina, Budapest, p. 195-234.
11. FAZEKAS T (szerk): *Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig. Klinika bizonyítékok*. Medicina, Budapest, 2010; p. 5-556.
12. FAZEKAS T: *A pitvarremegés áttekintő története*. Orvostört Közl 2007; 200-201: 37-68.
13. FAZEKAS T, CSANÁDI Z: *A szívritmuszavarok kezelése. Klinikai bizonyítékok*. Medicina, Budapest, 2004; p. 1-358.
14. FAZEKAS T, PAPP GY: *A kalcium antagonisták klinikai alkalmazásának farmakológiai alapjai. Az orvostudomány aktuális problémái*. 1989; 63: 5-31.
15. GASKELL WH: *On the innervation of the heart, with special reference to the heart of the tortoise*. J Physiol 1883; 4: 43-127. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1883.sp000121>
16. GASKELL WH: *The contraction of cardiac muscle*. In: Text-book of physiology. Vol. 1 (ed. Sir Sharpy-Schäfer EA). Young J Pentland Collection, Edinburgh/London, Egyesült Királyság, 1898; p. 169-227.
17. GOMES JA, WINTER SL: *The origins of the sinus node pacemaker complex in man: demonstration of dominant and subsidiary foci*. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 45-52. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(87\)80081-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(87)80081-5)
18. HERING HE. *Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlagens*. Pflügers Arch 1900; 82: 1-33. <https://doi.org/10.1007/BF01666165>
19. HO SH, SÁNCHEZ-QUINTANA D: *Anatomy and pathology of the sinus node*. J Interv Card Electrophysiol 2016; 46: 3-8. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0049-6>
20. ISSA ZF, MILLER JM, ZIPES DP: *Sinus node dysfunction* (Chapter 8). In: *Clinical arrhythmology and electrophysiology. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2nd edition, 2012; p.164-174. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-1274-8.00008-7>
21. KEITH A: *The sino-auricular node: a historical note*. Br Heart J 1942; 4: 77-79. <https://doi.org/10.1136/hrt.4.3.77>
22. KEITH A: *An autobiography. Sir Arthur Keith*. Watts & Co, London, 1950.
23. KEITH A, FLACK M: *The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart*. J Anat Physiol 1907; 41: 172-189.
24. KOCH W: *Weitere Mitteilungen über den Sinusknoten des Herzens*. Verh Dtsch Ges Pathol 1909; 13: 85-92.
25. LEWIS T: *Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature. The pace-maker of the heart*. Heart 1910; Vol 2, No 1 (issued July, 1910): 23-46.
26. LEWIS T, OPPENHEIMER BS, OPPENHEIMER A: *The site of origin of the mammalian heart-beat: the pacemaker in the dog*. Heart 1910; Vol 2, No 2 (issued November, 1910): 147-169.
27. LOZSÁDI K: *De Corde. Szíveskönyv. A szív a régiek hitében és művészetében*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004; p. 7-124.
28. LÜDERITZ B: *Sinus node: Arthur Berridale Keith (1866-1955), Martin William Flack (1882-1931)*. In: *History of the disorders of cardiac rhythm*. Futura Publishing Company, Armonk, NY, 2002; 3. kiadás, p. 66-70.
29. LÜDERITZ B: *Profiles in cardiac pacing and electrophysiology*. Blackwell Futura, 2005; p. 3-227. <https://doi.org/10.1002/9780470994917>

30. NAGY N, VARRÓ A, TÓTH A: *A sinuscsomó spontán automatizációjának mechanizmusa: egy két évtizedes vita krónikája*. Cardiol Hung 2017; 47 (Suppl G, November): G96-G102. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.suG.96>
31. SCHERLAG BJ. *The development of the His bundle recording technique*. Pacing Clin Electrophysiol 1979; 2: 230-233. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1979.tb05206.x>
32. SILVERMAN ME, GROVE D, UPSHAW CB Jr: *Why does the heart beat? The discovery of the electrical system of the heart*. Circulation 2006; 113: 2775-2781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616771>
33. SILVERMAN ME, HOLLMAN A: *Discovery of the sinus node by Keith and Flack: on the centennial of their 1907 publication*. Heart 2007; 93: 1184-1187. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.105049>
34. SILVERMAN ME, UPSHAW Jr: *Walter Gaskell and the understanding of atrioventricular conduction and block*. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1574-1580. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01839-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01839-9)
35. THERY C, GOSSELIN B, LEKIEFFRE J, WAREMBOURG H: *Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients*. Am Heart J 1977; 93: 735-740. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(77\)80070-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(77)80070-7)
36. TRENCSENYI-WALDAPFEL IMRE: *Mitológia*. Gondolat, Budapest, 8. kiadás, 1983; p 5-415 (idézet a 12. oldal második bekezdésében)
37. VIRÁGH SZ, LOZSÁDI K: *A szív ingerképző és ingerületvezető rendszerének strukturális és funkcionális összefüggései*. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* (szerk. Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J). Akadémiai Kiadó, Budapest, második, átdolgozott kiadás, 2009; p. 9-46.
38. VON KNORRE GH: *Die Erstbeschreibung des Sinusknotens vor 100 Jahren und die Rolle K.F. Wenckebachs*. Herzschr Elektrophys 2007; 18: 112-118. <https://doi.org/10.1007/s00399-007-0565-x>
39. VON KNORRE GH: *The 125th anniversary of the His bundle discovery*. Herzschr Elektrophys 2018; 29: 116-121. <https://doi.org/10.1007/s00399-018-0554-2>